

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**



**ESTUDIO DE OJO SECO
EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATICAS**

Por

DR. FERNANDO MORALES WONG

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

Febrero, 2017

**ESTUDIO DE OJO SECO
EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATICAS**

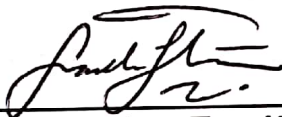
Aprobación de la tesis:



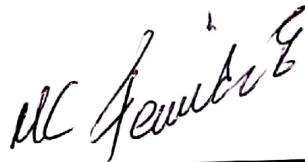
Dr. med. Karim Mohamed Noriega
Director de tesis



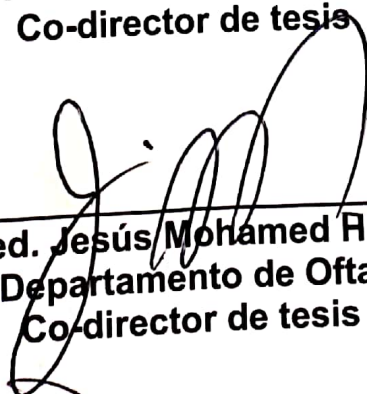
Dr. Gerardo Villarreal Méndez
Co-director de tesis



Dra. Sandra Luz Treviño Rodríguez
Co-director de tesis



Dr. med. César Martín Fernández Espinosa
Co-director de tesis



Dr. med. Jesús Mohamed Ramsho
Jefe del Departamento de Oftalmología
Co-director de tesis



Dr. med. Felipe Arturo Martínez Morales
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis Padres, Fernando Julio Morales y Laura Elizabeth Wong Menchaca Villarreal, y a mi hermana Diana Laura Morales Wong que me han apoyado en todo momento.

A mis compañeros, que han sido parte importante en este camino de tres años hacia mi formación como especialista, Jerónimo Vázquez, Marisa Fernández, Verónica Tamez, Idania Garza, Dante Guevara, Efrén Gutiérrez, Gerardo González, Alberto Ruiz, Julio Alatorre, Liliana Morales, Mara Cantú, Sergio Corral, Yara Zapata, Yunuen Bages, Gerardo Cepeda, Catalina Rodríguez, Iker Vincent, Alan Treviño, César Fernández y Jonathan Rodríguez, sobre todo a mis compañeros de generación Rubén Pérez, Abraham Olvera, Mariana Fernández y Susana Rodríguez.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de Tesis, Dr. Med. Karim Mohamed Noriega, por su enseñanza, esfuerzo, paciencia y dedicación durante la realización de este trabajo, así como también en las demás actividades académicas durante la residencia.

A la Lic. Elena Genoveva Tovar por todo su apoyo durante el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho quien me brindó la oportunidad de estar en esta institución y aprender de él y de todos mis maestros.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 ANTECEDENTES	6
2.2 JUSTIFICACIÓN.....	10
2.3 ORIGINALIDAD	11
3. HIPÓTESIS.....	12
4. OBJETIVOS.....	13
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
6. RESULTADOS	24
7. DISCUSIÓN	34
8. CONCLUSIÓN	40
9. ANEXOS.....	41
10. BIBLIOGRAFÍA.....	50
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	54

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS CASOS INCLUIDOS.	25
TABLA 2. DATOS OFTALMOLÓGICOS DE LOS CASOS INCLUIDOS.	26
TABLA 3. PARÁMETROS DE OJO SECO.....	28
TABLA 4. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE PARÁMETROS DE OJO SECO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS.	29
TABLA 5. ENCUESTAS SOBRE CALIDAD DE VIDA.....	30
TABLA 6. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE ENCUESTAS SOBRE CALIDAD DE VIDA.....	30
TABLA 7. CORRELACIÓN DE SPEARMAN PARA ALGUNAS PRUEBAS DE EVALUACIÓN OBJETIVAS DE OJO SECO DE TODOS LOS CASOS INCLUIDOS.	31
TABLA 8. COMPARACIÓN DE MEDIAS (\pm DESVIACIÓN ÉSTANDAR) DE EVALUACIONES DE OJO SECO ENTRE MMP9POSITIVO Y NEGATIVO.	32
TABLA 9. CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE PRUEBAS DE EVALUACIÓN DE OJO SECO Y ENCUESTAS.	33
TABLA 10. CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE CUESTIONARIOS SOBRE SÍNTOMAS OCULARES.	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AO: Ambos ojos

AV: Agudeza visual

OD: Ojo derecho

OS: Ojo Izquierdo

SS: Síndrome de Sjögren

SS1: Síndrome de Sjögren Primario

SS2: Síndrome de Sjögren
Secundario

DGM: Disfunción de Glándulas de
Meibomio

KCS: Keratoconjuntivitis sicca

AR: Artritis Reumatoide

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

EA: Espondilitis Anquilosante

Osm: Osmolaridad Lagrimal

TRL: Tiempo de Ruptura Lagrimal

MMP9: Matrix Metaloproteinasa 9

PIO: Presión Intraocular

OSDI: Ocular Surface Disease Index

NEI CLEK: National Eye Institute
Collaborative Longitudinal Evaluation
of Keratoconus

SICCA OSS: Sjögren's International
Collaborative Clinical Alliance
Ocular Surface Staining

NEI VFQ 25: National Eye Institute-
Visual Function Questionnaire 25

DEQ 5: Dry Eye Questionnaire 5

CAPITULO I

1. RESUMEN

Fernando Morales Wong

**Fecha de Obtención de Grado:
Febrero, 2017**

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del Estudio: Estudio de ojo seco en pacientes con enfermedades reumáticas

Número de páginas: 54

**Candidato para el grado de
Especialidad en Oftalmología**

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

- **Propósito, Objetivo y Método del Estudio:**

Estudio Prospectivo, observacional, transversal, comparativo, no ciego, serie de casos en pacientes con enfermedades reumáticas, para valoración y medición de síndrome de Ojo seco utilizando técnicas invasivas y no invasivas, tradicionales e innovadoras. Comparando cuatro grupos: Síndrome de Sjögren Primario (SS1), Síndrome de Sjögren secundario (SS2), Dudosos y NoSS.

- **Resultados:**

Se incluyeron 223 ojos de 112 pacientes. La distribución de pacientes (ojos) por grupo fue: SS1 con 71 (141), SS2 24 (48), Dudoso 8 (16) y NoSS 9 (18). No hubo diferencia significativa para la edad entre los cuatro grupos ($p= 0.541$). No encontramos diferencia entre antecedentes personales patológicos como Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus ($p= 0.198$ y 0.759 respectivamente), solo hubo diferencia significativa en antecedente de Rosácea/Acné y parálisis facial ($p= 0.052$ y 0.008) respectivamente.

Las medias (\pm desviación estándar) de algunos parámetros que mostraron diferencia significativa entre los grupos de SS1, SS2, Dudoso y NoSS respectivamente fueron: Osm 319.58 (± 24.70), 311.78 (± 24.63), 308.07 (± 20.13), 309.15.25 (± 15.26); Schirmer sin anestesia 9.93 (± 9.67), 13.81 (± 11.26), 13.81 (± 9.93), 14.61 (± 10.65); Schirmer con anestesia 7.78 (± 7.36), 11.96 (± 8.83), 9.12 (± 6.32), 11.83 (± 7.04); NEI-CLEK 5.50 (± 3.95), 4.00 (± 4.12), 1.69 (± 1.44), 1.22 (± 1.06); Oxford 5.28 (± 3.28), 4.16 (± 3.17), 2.18 (± 1.27), 2.00 (± 1.94), SICCA OSS

7.23 (± 3.46), 6.19 (± 3.40), 3.06 (± 1.76), 2.06 (± 1.69); OSDI 44.70 (± 19.22), 44.26 (± 22.70), 55.25 (± 18.44), 32.55 (± 19.22); DEQ5 11.63 (± 4.84), 11.09 (± 5.25), 14.88 (± 4.68), 9.89 (± 5.66); NEI VFQ25 73.88 (± 20.23), 72.87 (± 20.89), 66.74 (± 14.87), 81.52 (± 15.82). Las medias (\pm desviación estándar) de algunos parámetros que no mostraron diferencia significativa entre los grupos de SS1, SS2, Dudoso y NoSS respectivamente fueron: TRL 4.53 (± 2.16), 5.73 (± 4.16), 5.38 (2.80), 4.78 (± 2.55); Sensibilidad corneal 5.65 (± 1.00), 5.53 (± 1.30), 5.88 (± 0.34), 5.39 (± 0.97). El número (%) de pacientes que presentaron MMP positiva en los grupos SS1, SS2, Dudoso y NoSS respectivamente fueron: 37 (26.2), 11 (22.9), 2 (12.5) y 3 (16.7).

- **Conclusiones y Contribuciones:**

La osmolaridad lagrimal, Schirmer con y sin anestesia y tiniciones corneales están más afectados en los pacientes con SS1 seguido por los pacientes con SS2 comparados con los casos dudosos y NoSS. La sensibilidad corneal resultó no ser diferente entre los grupos. El grupo de pacientes con MMP9 positiva presentó mayor severidad en los diferentes parámetros de ojo seco. Los pacientes con SS presentan ojo seco mixto. Las encuestas de calidad de vida mostraron que existe diferencia entre los grupos, aunque estas no se correlacionan con las pruebas objetivas.

Con este proyecto se participo en la generación de conocimiento nuevo en la forma de 7 presentaciones en póster y 6 memorias de congreso, además de estarse desarrollando varios articulos para su publicación.

Este estudio contribuye a conocer las características de ojo seco en pacientes con enfermedades reumáticas, así como también a conocer la correlación y afectación de las diferentes pruebas evaluadas, lo cual pone de manifiesto la importancia de realizar múltiples evaluaciones ya que cada una evalúa algún aspecto diferente de la enfermedad de ojo seco.

Dr. med. Karim Mohamed Noriega
Profesor del Departamento de Oftalmología
Hospital Universitario "Dr. José E. González"
Facultad de Medicina, U.A.N.L.
Director de Tesis

CAPITULO II

2. INTRODUCCIÓN

El ojo seco es una enfermedad que resulta en síntomas de malestar, alteraciones visuales e inestabilidad de la superficie ocular con potencial daño de la superficie ocular, un alto porcentaje de pacientes con enfermedades reumatológicas tienen ojo seco y este no es diagnosticado, en estos pacientes el ojo seco puede ser tan severo que puede predisponer a infecciones y perforación corneal, con riesgo para la pérdida de función del ojo. Esto disminuye la calidad de vida y aumenta la morbilidad de los pacientes con enfermedades reumatológicas.

La definición actual de ojo seco más aceptada es la del Dry Eye Workshop del 2007 donde se define ojo seco como una enfermedad multifactorial de la lágrima y la superficie ocular que resulta en síntomas de disconformidad, alteraciones visuales, inestabilidad de la superficie lagrimal con potencial daño de la superficie ocular. Se acompaña de incremento en la osmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie ocular (1).

En Estados Unidos de América se confirma el diagnóstico de ojo seco en el 0.4 - 0.5% de la población. Se estima que varios millones más tienen síntomas episódicos de este síndrome asociados a situaciones ambientales. El ojo seco es considerado un problema de salud pública.

Los síntomas principales están relacionados con la alteración en la producción o evaporación de lágrima, inflamación de la conjuntiva o párpado y daño en la

superficie ocular: Estos pueden ser sensación de cuerpo extraño, arenillas, sensación de resequedad ocular, visión fluctuante, sensación de ojos llorosos, ojo rojo, prurito, sensibilidad a cambios ambientales, sensibilidad a la luz, dolor ocular, entre otros.

El espectro de presentación clínica de ojo seco es muy diverso, puede ser desde muy leve, sin afectación visual y sin alteración de la calidad de vida, hasta grados muy severos con perforación ocular, pérdida de la función visual y alteración importante en la calidad de vida.

La clasificación de ojo seco comprende dos grandes tipos: Por falta de secreción acuosa y por componente evaporativo. El primero se subdivide en: asociado a Síndrome de Sjögren (SS) (Primario (SS1) y secundario (SS2)) y no asociado a este síndrome (falta de secreción lagrimal, obstrucción de la vía lagrimal, asociado a fármacos y bloqueo reflejo). El segundo tipo se subdivide en Intrínseco (Falta de grasa de las glándulas de Meibomio, trastorno de apertura de párpados, baja frecuencia de parpadeo) y Extrínseco (Deficiencia de vitamina A, Uso de lentes de contacto, fármacos tópicos con conservadores y enfermedad de la superficie ocular)

(1). Existen múltiples causas de ojo seco entre las cuales podemos nombrar la edad, el género femenino, la peri menopausia, enfermedades hormonales como el hipotiroidismo y diabetes mellitus, medicamentos como la Isotretinoína, uso de lentes de contacto, tabaquismo, cirugía corneal (refractiva y trasplante), enfermedades autoinmunes, alergias y la rosácea. El ojo seco puede ser exacerbado por el medio ambiente, el uso de la computadora, la televisión o la lectura (2).

Las glándulas de Meibomio producen la secreción lipídica de la lágrima, la cual se

encarga de evitar la pronta evaporación de esta, si existe esta desestabilización lagrimal se produce el ojo seco. La disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM) es una anormalidad crónica y difusa caracterizada por la obstrucción de la porción terminal de los conductillos y cambios en la cantidad y calidad de su secreción. Es una de las causas más frecuentes de ojo seco y algunos autores consideran que es la causa número uno.

2.1 ANTECEDENTES

El término de Keratoconjuntivitis sicca (KCS) se utiliza generalmente para llamar a una forma de ojo seco por deficiencia acuosa que se asocia frecuentemente al SS y a mecanismos de autoinmunidad.

Se han propuesto mecanismos en la patogénesis de la KCS autoinmune: susceptibilidad genética, disrupciones en el reconocimiento de antígenos, alteración en respuesta inmune, alteración en la regulación inmunológica (7).

El SS es una enfermedad autoinmune que afecta a las glándulas lagrimales y salivales, teniendo como consecuencia los síntomas clínicos del ojo seco y boca seca (1). El SS1 se distingue del SS2, en que este último ocurre en el contexto de alguna enfermedad reumática de base formalmente diagnosticada según criterios diagnósticos establecidos y en la primera no se ha podido encontrar ninguna enfermedad reumatológica de base (8). Existen múltiples clasificaciones de Síndrome de Sjögren, la más actual es la clasificación del Colegio Americano de Reumatología del 2012, en la cual se hace el diagnóstico de SS a todos los pacientes con signos y síntomas sugestivos de la enfermedad que presenten dos de los siguientes tres parámetros: 1) Anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La sérico POSITIVO o (FR POSITIVO Y ANA título $\geq 1:320$), 2) Biopsia de glándula salival labial que muestre sialoadenitis linfocítico focal en un focus score ≥ 1 focus/4mm, 3) KCS con tinción ocular ≥ 3 en escala SICCA Ocular Stainig Score (OSS) (en pacientes que no usan gotas para glaucoma o no tienen cirugía corneal o de párpado en los últimos 5 años). El SICCA OSS Es suma total de una escala que califica una tinción corneal

con fluoresceína otorgando una puntuación de 0 a 6 más a la puntuación obtenida en una tinción de ambas conjuntivas, temporal y nasal, con verde de lissamina que va de 0 a 3, la puntuación va desde 0 a 12 puntos, una puntuación ≥ 3 es igual a un criterio diagnóstico para SS (9).

La enfermedad autoinmune que más frecuentemente se asocia a SS es la AR, la cual es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, de etiología desconocida cuyo diana principal es el tejido sinovial, las manifestaciones extra articulares ocurren con frecuencia. La manifestación más frecuente en el ojo es la KCS (1). Los criterios diagnósticos de AR incluyen: cantidad y tipo de articulaciones afectadas, valores cualitativos y cuantitativos de estudios serológicos (Factor Reumatoide y Anticuerpo anti péptido citrulinado), reactantes de fase aguda, y duración de los síntomas. El diagnóstico se hace con 6 criterios o más (10).

El espectro de presentación clínica del ojo seco es muy diverso, desde muy leve sin afectación visual y alteración de calidad de vida hasta severo con perforación ocular, pérdida funcional visual y alteración importante de la calidad de vida.(2)

La evaluación integral del ojo seco incluye pruebas objetivas y subjetivas como la Prueba de Schirmer, Tinción Corneal con Fluoresceína y Verde de lissamina, Tiempo de ruptura lagrimal (TRL), Medición de Osmolaridad lagrimal (Osm), presencia de Metalproteinasa 9 (MMP9), sensibilidad corneal, encuestas de calidad de vida como OSDI (Ocular Surface Disease Index), NEI-VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 questions), DEQ5 (Dry Eye Questionnaire 25 questions).

Se ha encontrado una correlación del estado sistémico de la enfermedad autoinmune de base y la gravedad del ojo seco. Ramos-Casals et al. al medir en

921 pacientes con SS el Índice de Actividad de Enfermedad del SS de la EULAR (ESSDAI) y compararlo con Test oculares y de ojo seco encontraron una relación significativa entre test oculares alterados y el nivel de enfermedad sistémica (13). Sule Yavuz, et al. Evaluaron mediciones objetivas y subjetivas de ojo seco en 32 pacientes con SS que llevaban un tratamiento sistémico para su enfermedad durante 2 años con Hidroxicloroquina el cual suspendieron y se volvieron a realizar las mismas pruebas a estos pacientes después de 12 semanas sin tratamiento, encontrando un empeoramiento significativo de ojo seco al suspender su tratamiento sistémico para su enfermedad (14).

El nivel de MMP-9 en lágrima es un biomarcador inflamatorio que se ha considerado como una herramienta útil para ayudar en el diagnóstico temprano de ojo seco. Sambursky et al. midieron MMP-9 en lágrima usando una prueba rápida comercial que se puede usar en el consultorio llamada InflammDry® en 206 pacientes divididos en 2 grupos: pacientes con ojo seco y controles, en el cual se encontró que esta prueba tenía una sensibilidad de 85% y una especificidad de 94% para realizar el diagnóstico de ojo seco (15).

Eszter Szalai et al. midieron osmolaridad lagrimal en pacientes con ojo seco y SS, pacientes con ojo seco sin SS y un grupo de controles, en el cual encontraron que no existía correlación entre la osmolaridad y los parámetros de ojo seco concluyendo que la osmolaridad no es útil para identificar pacientes con ojo seco (16). Por el contrario P. Versura et al. encontraron que valores incrementados de osmolaridad lagrimal si se relacionaban con la severidad del ojo seco, establecieron los siguientes parámetros de severidad: $osm > 305 \text{ mosm}$ se consideraba ojo seco,

osm > 309 mosm se considera ojo seco moderado, osmolaridad > 318 mosm es un ojo seco severo (17).

Un estudio realizado por Kemal Tükyilmaz et al. (18) mostró que si existía una correlación positiva entre los niveles de osmolaridad lagrimal y el nivel de actividad de AR al comparar esta con los valores obtenidos en el DAS28.

Versura et al. encontraron en un estudio realizado en 122 pacientes de los cuales 40 presentaban SS primario, que estos pacientes tenían la sensibilidad corneal disminuida. También Barboza et al. y Sang Beohm Ham et al. reportaron una sensibilidad corneal disminuida en pacientes con SS (19, 20).

Susan Vitale et al. evaluó parámetros objetivos y subjetivos de ojo seco encontrando una relación significativa solamente en la escala NEI-VFQ-25 y el TRL en pacientes con SS; por el contrario, la encuesta OSDI no presentó correlación significativa con los parámetros de ojo seco (21).

Beglev et al. Evaluaron calidad de vida a través del DEQ5 en pacientes con SS y KCS, encontrando una mayor frecuencia e intensidad de los síntomas en pacientes con SS. (22)

2.2 JUSTIFICACIÓN

Existe un alto porcentaje de pacientes con enfermedades reumatológicas que tiene ojo seco y este no es diagnosticado (7). El ojo seco en pacientes con enfermedad reumatológica puede ser tan severo que predisponga a infecciones, perforación corneal, con riesgo para la pérdida de función del ojo.

El ojo seco disminuye mucho la calidad de vida de los pacientes y además aumenta la morbilidad de los pacientes con enfermedad reumatológica. (2)

2.3 ORIGINALIDAD

En este estudio se utilizan nuevos criterios diagnósticos de AR y SS lo cual da originalidad a este proyecto.

El utilizar nuevas modalidades de evaluación de ojo seco, como los biomarcadores: osmolaridad lagrimal y MMP9, permite diagnosticar ojo seco de manera objetiva y cuantitativa.

Existen muy pocos estudios que evalúan la pérdida de sensibilidad corneal en estos pacientes como factor adyuvante en la severidad del ojo seco

Solo hasta hace poco se ha empezado a buscar la frecuencia de ojo seco de componente evaporativo en pacientes con sicca, el tipo más frecuente de ojo seco tradicionalmente encontrado en paciente con enfermedad autoinmune, auxiliados con Meibografías, TRL invasivo y no invasivo.

Utilizamos diferentes cuestionarios que evalúan la calidad de vida y afectación por ojo seco, así como también diferentes escalas de tinción corneal.

Con estas nuevas estrategias diagnósticas le damos una originalidad y vigencia al proyecto.

CAPITULO III

3. HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedades reumatológicas presentan ojo seco de componente mixto, su severidad se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad de base y con la presencia de biomarcadores de ojo seco e inflamación de superficie ocular en lágrima.

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar las características, severidad, grado y tipo de ojo seco en pacientes con enfermedad reumatológica utilizando parámetros de evaluación objetivos y subjetivos y establecer una correlación con el perfil proteómico lagrimal y la osmolaridad lagrimal.

Objetivos específicos

- Conocer la frecuencia de ojo seco evaporativo, por deficiencia lagrimal y componente mixto en una población de pacientes con enfermedades reumatológicas con o sin síntomas de ojo seco utilizando cuestionarios y parámetros objetivos entre ellos:
 - Agudeza visual sin corrección
 - Agudeza visual con Agujero estenopéico
 - Agudeza visual con Corrección
 - Encuestas de calidad de vida OSDI, NEI-VFQ-25 y DEQ-5
 - Osmolaridad lagrimal
 - MMP9
 - Schirmer I sin anestesia
 - Toma de Muestra lagrimal

-Tiempo de ruptura lagrimal

-Tinción corneal medida con escalas cuantitativas NEI-CLEK, Oxford y SICCA

Ocular Stainig Score

-Estesiometría corneal

-Schirmer I con anestesia

-Medición de Presión intraocular

-Lámpara de hendidura

Valoración de Segmento Anterior y Posterior.

Evaluación de borde palpebral y conjuntiva para clasificar grado de disfunción glándulas de Meibomio.

Evaluación de córnea .

Grado de disfunción de glándulas de meibomio.

Calidad de meibomium.

- Keratograph 5M®

TRL no invasivo

Medición del menisco lagrimal

Meibografía

Identificar si la severidad del ojo seco se relaciona con los siguientes

- El tipo de enfermedad reumática
- El nivel actividad o grado de control de la enfermedad reumática.
- El tiempo de diagnóstico de la enfermedad
- Los marcadores séricos de las enfermedades reumatológicas (FR,

AntiRo, AntiLa)

Identificar y cuantificar proteínas lagrimales como biomarcadores de ojo seco e inflamación de superficie ocular en pacientes con ojo seco severo y un grupo control sano y correlacionar el perfil proteómico lagrimal con la severidad del ojo seco y los parámetros tradicionales de evaluación de ojo seco

- IL1, IL-1a, IL-1b, IL2, IL6, IL-8, IL-12, MMP-9, lactoferrina, lisozimas, IgA, IgE, lipocalina-1, citocina s100, α 1-antitripsina, α -enolasa, TNF α , INF γ , EGF, entre otras.
- Formar un biobanco con las muestras de lágrima obtenida
- Comparar las características y prevalencia del síndrome de ojo seco entre las diferentes enfermedades reumáticas.
- Todos los análisis se realizarán por separado para cada enfermedad reumática
- Comparar los resultados de los parámetros de ojo seco entre los casos que si están con tratamiento sistémico antiinflamatorio y los que no.
- Comparar los resultados de los parámetros de ojo seco entre los que tienen la enfermedad sistémica controlada y los que no.
- Identificar si la osmolaridad lagrimal puede ser utilizado como marcador objetivo de actividad de AR y SS al identificar si los niveles de Osmolaridad se correlacionan positivamente con grado de DAS28.
- Evaluar y conocer la frecuencia de ojo seco en pacientes con nuevo diagnóstico de enfermedad reumatológica antes de iniciar tratamiento sistémico para su enfermedad.

- Definir si las características del ojo seco se mejoran con el control de la enfermedad sistémica en pacientes de reciente diagnóstico de enfermedad reumatológica.
- Utilizar la osmolaridad lagrimal como un marcador de actividad de AR y usarlo como un parámetro de seguridad previo a cirugía ocular como cirugía de catarata.
- En el grupo de pacientes con SS identificar el porcentaje de casos en los que no existe una correlación entre la afectación ocular y la afectación bucal.

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

A.- Diseño metodológico del estudio

Prospectivo, Observacional, Longitudinal, comparativo, no ciego.

B.- Tipo de estudio

Serie de casos

C.- Población de estudio:

Pacientes de la consulta de Reumatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

D.- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Pacientes con enfermedad reumatológica

- Síndrome de Sjögren (2012 Classification Criteria for Sjögren's Syndrome)
- Artritis Reumatoide (2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria)
- Espondiloartropatías (2011 ASAS)

- Lupus Eritematoso Sistémico (1997)
 - Fibromialgia.
 - Otras enfermedades reumatológicas.
- Mayores de 18 años

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Pacientes con Pénfigo
- Pacientes con Stevens Johnson
- Pacientes con enfermedad de injerto contra huésped
- Pacientes que no desee participar

E.- Descripción del diseño

Pacientes con diagnóstico o sospecha de SS evaluados en la consulta de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” fueron referidos a la consulta de Oftalmología para este estudio.

Durante su primera visita se les explicó en que consiste el estudio y se le solicitó al paciente y a dos testigos que leyeran y firmaran el consentimiento informado donde autorizaron su participación. Durante esta misma visita se llevó a cabo una historia clínica oftalmológica completa que incluyó exploración del segmento anterior y del segmento posterior, evaluación del borde palpebral y conjuntival, evaluación de córnea, grado de DGM y la calidad del meibomium con la lámpara de hendidura y

una lupa de 90 Dioptrías. Se midió agudeza visual sin corrección, agudeza visual con agujero estenopéico, agudeza visual con corrección, se aplicaron tres encuestas relacionadas con la calidad de vida y ojo seco (OSDI, NEI-VFQ-25 y DEQ5), posteriormente se midió la osmolaridad lagrimal utilizando el equipo TearLab®, se midió la producción lagrimal basal y refleja mediante la prueba de Schirmer I sin anestesia, la tirilla humedecida de lágrima se utilizó como una muestra de lágrima y se almacenó para su posterior análisis formando un biobanco de lágrimas. Inmediatamente después se tomó el tiempo de ruptura lagrimal utilizando Fluoresceína (Bio Glo®) y solución salina balanceada, se realizó una tinción corneal utilizando Fluoresceína, Verde de Lissamina (Bio Glo®) y solución salina balanceada medida con escalas cuantitativas NEI-CLEK, Oxford y SICCA OSS, posteriormente se realizó una prueba de sensibilidad corneal utilizando el estesiómetro de Cochet Bonnet, se midió la producción lagrimal basal usando la prueba de Schirmer I con anestesia y se midió la presión Intraocular. A partir de este momento el paciente siguió el control de su enfermedad reumática de base por parte del servicio de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y el control de su ojo seco por parte del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. La información obtenida se vació a una hoja de trabajo prediseñada y posteriormente a una base de datos en Excel para su posterior análisis estadístico.

F.- Definir el evento de interés y diferentes variables

Mediante varias pruebas de ojo seco, poder identificar y comparar la severidad de entre los grupos de estudio, SS1, SS2, no SS y casos dudosos.

Parámetros de Ojo Seco:

Osmolaridad lagrimal (TearLab osmolarity system OcuSense, Inc, San Diego, CA, USA). Tiempo de Ruptura Lagrimal, tinción corneal escala Oxford, Tinción corneal escala CLEK, Sensibilidad Corneal (Estesiómetro Cochet-Bonnet Luneau; Western Ophthalmics, Lynnwood, WA.) Schirmer I con Anestesia. Cuestionario de vida y calidad visual: DEQ 5 cuestionario de ojo seco que evalúa disconfort o malestar, sensación de ojo seco y sensación de ojo lloroso. Cuestionario VFQ 25 para salud visual que evalúa salud general y visión, dificultad para actividades, dificultad para manejar y respuesta a problemas visuales, y el cuestionario OSDI para ojo seco y salud visual.

Evaluación general de párpado, cornea y conjuntiva, utilizando parámetros descriptivos como evaluación de margen palpebral, evaluando borde engrosado, irregular, con cicatrices o vascularización, Expresividad de glándulas de Meibomio, calidad de meibum, Hiperemia conjuntival, y Otros. Para fines de esta tesis nosotros registramos la expresividad de la siguiente manera: se cuentan 8 orificios glandulares de Meibomio, a mayor número de expresividad, existen más glándulas funcionales, se miden el número de glándulas expresibles.

G.- Métodos de Evaluación

Evaluación del paciente por parte de Reumatología y posteriormente su referencia al servicio de Oftalmología. Se realizan exámenes para medir parámetros de ojo seco además de cuestionarios de vida y calidad visual, posteriormente se realizan evaluaciones de tinción corneal, párpados y conjuntiva, con un formato para evaluación de segmento anterior y posterior con lámpara de hendidura y lupa de 90 Dioptrías.

Test de Schirmer

Schirmer I evalúa la secreción lagrimal total, basal y refleja, la tirilla se inserta en el saco conjuntival inferior en el lado temporal y se mide después de 5 minutos, valores por encima de 10 mm son considerados como normales, Schirmer I con anestesia local mide solamente la producción de lagrimal basal, esta última se considera más objetiva en el diagnóstico de Ojo Seco, un resultado <5 mm se considera patológico.

Osmolaridad lagrimal

Los pacientes con ojo seco presentan niveles elevados de osmolaridad en lágrima, para medir la cantidad de osmolaridad en lágrima se utiliza el Sistema de Osmolaridad TearLab, una osmolaridad > 308 mOsm/L son indicativos de Ojo Seco.
(21)

Tiempo de Ruptura Lagrimal

Esta prueba mide el tiempo en que tarda la lágrima en evaporarse. Para medir el Tiempo de Ruptura Lagrimal se instila una tira de fluoresceína (Bio Glo®) humedecida con una gota de suero salino sin conservadores en el fondo de saco

inferior, luego se pide al paciente que parpadee varias veces y que después mantenga el ojo abierto, se observa en lámpara de hendidura con luz azul cobalto y se contarán los segundos entre el último parpadeo y la aparición de la primera imagen de sequedad. Esta prueba se considera normal al presentar un tiempo de ruptura lagrimal mayor a 10 segundos, un valor menor a esto se considera disminuido.

Tinción corneal y conjuntival medido con la Escala Oxford y Escala NEI-CLEK y SICCA OSS

Se tiñe película lagrimal tocando conjuntiva palpebral inferior con una tira de fluoresceína (Bio Glo®) humedecida con una gota solución salina balanceada y se espera 1 a 2 minutos para evaluar. Se observa el área de involucro y la localización de la tinción corneal y conjuntivales y se registra el patrón de tinción siguiendo los lineamientos indicados en las escalas de Oxford, NEI-CLEK y SICCA OSS. Inmediatamente después se tiñe la película lagrimal con verde de lissamina (Bio Glo®) para observar la tinción conjuntival que se requiere para la escala SICCA OSS. Esta última escala es utilizada como criterio diagnóstico en la nueva clasificación para el diagnóstico de SS de la AAR 2012.

Cuestionarios de calidad de vida y ojo seco.

OSDI (Ocular Surface Disease Index) el cual consta de 12 reactivos, el DEQ 5 (Dry Eye) que consta de 5 reactivos; estos dos cuestionarios evalúan calidad de vida asociada a ojo seco y NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25) que consta de 25 reactivos el cual evalúa calidad de vida

asociada a función visual (22, 23).

Niveles de Metaloproteinasa 9 en lágrima.

La MMP-9 es un biomarcador inflamatorio se utiliza como diagnóstico temprano de Ojo Seco, esta medición se lleva a cabo mediante el InflammDry Detector (Rapid Pathogen Screening Inc, Sarasota, FL, USA). El cuál presenta un 85% de sensibilidad y 94% de especificidad. La presencia de 1 línea es un resultado negativo y la presencia de 2 líneas es un resultado positivo.

Estesiometría

Esta se lleva a cabo con el estesiómetro de Cochet Bonnet el cual consta de un filamento de Nylon de 60 mm. Que se aplica suave y perpendicularmente hacia el centro de la córnea. La prueba se inicia con el estesiómetro en su máxima longitud (60mm, posteriormente se va reduciendo 5mm, la sensibilidad se mide con la longitud en la cual el paciente da 50% respuestas positivas después de un mínimo de 4 estímulos.

H.- Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico con software de Excel 2013 y SPSS Statistics 20. Se realiza comparación entre los cuatro grupos de estudio mediante ANOVA de un factor para las variables obtenidas numéricas y edad de los pacientes. Se usa Prueba de T de student para variables independientes. Se realizó test de Chi cuadrada para variables categóricas de antecedentes y variables demográficas así como para exploración de segmento anterior.

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS

Datos demográficos

Se logran incluir un total de 223 ojos de 112 pacientes. La distribución de pacientes (ojos) por grupo fue de la siguiente manera: SS1 con 71 (141), SS2 24 (48), Dudoso 8 (16) y NoSS 9 (18). En la tabla 1 se describe a detalle las características demográficas de cada uno de los cuatro grupos. No hubo diferencia significativa para la edad entre los cuatro grupos ($p= 0.541$). Entre antecedentes reumatológicos solo encontramos una diferencia significativa en AR ($p=0.000$), SS1 ($p=0.000$), SS2 ($p=0.000$) y Fibromialgia ($p=0.027$). Tampoco encontramos diferencia entre antecedentes personales patológicos como Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus ($p= 0.198$ y 0.759 respectivamente), solo hubo diferencia significativa en antecedente de Rosácea/Acné y parálisis facial ($p= 0.052$ y 0.008) respectivamente.

Tabla 1.*Datos Demográficos de los casos incluidos.*

	SS1	SS2	Caso Dudoso	No SS	P
Ojos	141	48	16	18	
Femenino	69 (%)	24 (%)	8 (%)	9 (%)	
Masculino	2 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Edad*	52.74	55.58	54.00	52.67	0.541
	± 12.88	± 9.83	± 8.03	± 11.56	
Antecedentes Reumáticos					
AR	12 (8.5%)	44 (91.6%)	4 (25%)	6 (33.3%)	0.000
LES	6 (4.3%)	6 (12.5%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0.094
EA	2 (1.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.759
SS1	103 (73.0%)	8 (16.7%)	8 (50.0%)	6 (33.3%)	0.000
SS2	10 (7.1%)	24 (50.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.000
Fibromialgia	18 (12.8%)	4 (8.3 %)	6 (37.5%)	2 (11.1%)	0.027
Antecedentes Sistémicos					
DM	16 (11.5%)	8 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (22.2%)	0.198
HTA	29 (20.6%)	10 (20.8%)	4 (25.0%)	2 (11.1%)	0.759
Alergias	16 (11.3%)	4 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.226
Enf. Tiroidea Hipotiroidismo	24 (20.6%)	10 (20.8%)	2 (12.5%)	4 (22.2%)	
Enf. Tiroidea Hipertiroidismo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.2%)	0.223
Rosácea / Acné	4 (2.8%)	0 (0%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0.052
Parálisis facial	2 (1.4%)	0 (0%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0.008
Depresión	6 (4.3%)	6 (12.5%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0.094
Menopausia	4 (2.8%)	2 (4.2%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0.202
Tratamiento Reumatológico					
Metrotexate	45 (31.9%)	28 (58.3%)	2 (12.5%)	2 (11.1%)	0.000
Cloroquina	12 (8.5%)	8 (16.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.076
Hidroxicloroquina	54 (38.3%)	48 (21.5%)	4 (25.0%)	4 (22.2%)	0.115
Prednisona	41 (29.1%)	8 (16.7%)	2 (12.5%)	2 (11.1%)	0.100

Análisis Estadístico: Chi cuadrada para todas las variables excepto edad donde se uso ANOVA*

No hubo diferencia significativa en padecimientos oculares, antecedente de cirugías oftalmológicas ni en uso de tratamiento lubricante entre los grupos, excepto el antecedente de cirugía de resección de Pterigión en NoSS.

Tabla 2.
Datos oftalmológicos de los casos incluidos.

	SS1 (n=141)	SS2 (n=48)	Caso Dudoso (n=16)	No SS (n=18)	P
Antecedentes Oftalmológicos					
Glaucoma	4 (2.8%)	2 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.717
PUK	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Catarata	8 (5.7%)	2 (4.2%)	2 (12.5%)	2 (11.1%)	0.528
Uveitis	4 (2.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.493
Antecedentes Cirugías Oftalmológicas					
Pterigión	1 (0.7%)	2 (4.2%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0.027
Refractivas lasik	18 (12.7%)	6 (12.5%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0.460
Catarata	14 (9.9%)	2 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.180
Glaucoma	0 (0%)	2 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.061
Retina	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.900
Chalazión	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Tapones Lagrimales	8 (5.7%)	4 (8.3%)	16 (7.2%)	0 (0%)	0.427
Tratamiento Lubricante					
Lubricante sin conservador	20 (14.2%)	2 (4.2%)	2 (12.5%)	2 (11.1%)	0.320
Dosis	5.60 ± 4.18	8.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	6.00 ± 0.00	0.339
Lubricante con conservador	103 (73.0%)	34 (70.8%)	12 (75.0%)	12 (66.7%)	0.993
Dosis	5.06 ± 4.86	8.33 ± 13.42	4.83 ± 5.02	6.00 ± 2.62	0.160

Análisis Estadístico: Chi cuadrada para todas las variables excepto dosis de lubricantes donde se utilizó ANOVA

Parámetros de Ojo Seco

En la tabla 3 se describen los parámetros de ojo seco evaluados. De los parámetros evaluados que se encontró diferencia estadísticamente significativa fueron los siguientes: Osmolaridad Lagrimal más alta en SS1 en comparación con los demás grupos ($p= 0.041$), la prueba de Schirmer sin y con anestesia fueron significativamente menores en SS1 comparado con los demás grupos ($p=0.010$ y 0.001 respectivamente), las escalas de tinción corneal de NEI/CLEK, Oxford y SICCA OSS resultaron con mayor puntuación o más erosiones corneales para SS1 en comparación con los demás grupos ($p=0.000$). No se observaron diferencias significativas para MMP9, TRL y sensibilidad corneal ($p=0.536$, 0.085 y 0.282 respectivamente).

En la exploración de segmento anterior sólo se encontró diferencia en el Párpado, solo el grupo NoSS presentó cicatrices en el margen palpebral ($p=0.010$) además la presencia de vascularización y espuma también fue significativamente diferente entre los grupos ($p=0.011$ y $p=0.001$ respectivamente), el resto de los parámetros estudiados en la exploración del párpado, conjuntiva y córnea no fueron significativos para estos pacientes.

Tabla 3.

Parámetros de ojo seco.

		SS1 (n=141)	SS2 (n=48)	Dudoso (n=16)	No SS (n=18)	P
Osmolaridad Lagrimal*		319.58 ± 24.70	311.78 ± 24.63	308.07 ± 20.13	309.06 ± 15.26	0.041
MMP 9		37 (26.2%)	11 (22.9%)	2 (12.5%)	3 (16.7%)	0.536
TBUT*		4.53 ± 2.16	5.73 ± 4.16	5.38 ± 2.80	4.78 ± 2.55	0.085
Sensibilidad Corneal*		5.65 ± 1.00	5.53 ± 1.30	5.88 ± 0.34	5.39 ± 0.97	0.282
Schirmer Sin Anestesia*		9.93 ± 9.67	13.81 ± 11.26	13.81 ± 9.93	14.61 ± 10.65	0.010
Schirmer Con Anestesia*		7.78 ± 7.36	11.96 ± 8.83	9.12 ± 6.32	11.83 ± 7.04	0.001
Tinción corneal escala NEI/Clek*		5.50 ± 3.95	4.00 ± 4.12	1.69 ± 1.44	1.22 ± 1.06	0.000
Tinción corneal escala Oxford*		5.28 ± 3.28	4.16 ± 3.17	2.18 ± 1.27	2.00 ± 1.94	0.000
Tinción corneal escala SICCA OSS*		7.23 ± 3.46	6.19 ± 3.40	3.06 ± 1.76	2.06 ± 1.69	0.000
Margen palpebral (n, %)						
Engrosado		121 (85.8%)	40 (87.0%)	14 (87.5%)	14 (77.8%)	0.799
Irregular		33 (23.4%)	13 (28.3%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0.071
Cicatrices		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0.010
Vascularizado		88 (62.4%)	28 (60.9%)	8 (50.0%)	4 (22.2%)	0.011
Espuma		48 (34.0%)	6 (13.0%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0.001
Línea de Mark (n, %)						
Normal		58 (41.1%)	16 (34.8%)	10 (62.5%)	16 (88.9%)	0.004
Engrosado		58 (41.1%)	22 (47.8%)	4 (25.0%)	2 (11.1%)	
Anteriorizado		25 (17.7%)	8 (17.4%)	2 (12.5%)	0 (0%)	
Calidad del Meibum (n, %)						
Clara		7 (5.0%)	2 (4.3%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0.497
Opaca		6 (4.3%)	2 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Granular		111 (78.7%)	33 (71.7%)	14 (87.5%)	16 (88.9%)	
Pasta de dientes		17 (12.1%)	9 (19.6%)	2 (12.5%)	0 (0%)	
Hiperemia conjuntival						
Ausente		52 (36.9%)	18 (39.1%)	4 (25.0%)	12 (66.7%)	0.070
Leve		65 (46.1%)	24 (52.2%)	6 (37.5%)	6 (33.3%)	
Moderada		23 (16.3%)	4 (8.7%)	6 (37.5%)	0 (0%)	
Severa		1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Otros						
Cicatriz corneal central		9 (6.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.340
Cicatriz corneal periférica		5 (3.5%)	2 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	

Análisis Estadístico: Chi cuadrada para todas las evaluaciones paramétricas, excepto para evaluaciones no paramétricas donde se utilizó Kruskal-Wallis*.

En la tabla 4 se muestra el análisis multivariado entre los cuatro grupos de estudio para los parámetros de ojo seco que fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$). En este análisis multivariado se utilizó la fórmula Kruskal-wallis con corrección secuencial de Bonferroni para adecuar el valor alfa, se definió estadísticamente significativo aquellos valores p menores o iguales a 0.008. De los parámetros osmolaridad y Schirmer resultaron ser no significativas de análisis multivariado. La diferencia que encontramos entre los grupos, en su mayoría, se debe a diferencia entre los grupos SS1 Y SS2 comparados contra NoSS en la tinción de Oxford, NEI-Clek SICCA OSS. Schirmer sin anestesia solo fue significativa la diferencia de SS1 comparado con SS2 y NoSS. Las tres tinciones corneales mostraron diferencia significativa entre SS1 y NoSS, SS2 y NoSS.

Tabla 4.

Análisis multivariado de parámetros de ojo seco estadísticamente significativas.

Parámetro (P de comparación)		SS2	Dudoso	No SS
Osm ($p=0.041$)	SS1	0.029	0.059	0.163
	SS2		0.446	0.615
	Dudoso			0.433
Schiermer SA ($p=0.010$)	SS1	0.029	0.027	0.021
	SS2		0.791	0.697
	Dudoso			0.905
Oxford ($p=0.000$)	SS1	0.028	0.000	0.000
	SS2		0.033	0.008
	Dudoso			0.484
NEI CLEK ($p=0.000$)	SS1	0.011	0.000	0.000
	SS2		0.044	0.006
	Dudoso			0.422
SICCA OSS ($p=0.000$)	SS1	0.84	0.000	0.000
	SS2		0.000	0.000
	Dudoso			0.018
Schiermer CA ($p=0.001$)	SS1	0.001	0.234	0.007
	SS2		0.328	0.745
	Dudoso			0.313

Análisis Estadístico: Kruskal-Wallis para No paramétricos. Kruskal-wallis con corrección secuencial de Bonferroni para adecuar el valor alfa, se definió estadísticamente significativa aquellos valores p menores o iguales a 0.008.

Las encuestas sobre calidad mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Tabla 5.
Encuestas sobre calidad de vida.

	SS1 (n=141)	SS2 (n=48)	Caso Dudoso (n=16)	No SS (n=18)	P
Encuestas					
OSDI*	44.70 ± 19.22	44.26 ± 22.70	55.25 ± 18.44	32.55 ± 19.22	0.018
DEQ5*	11.63 ± 4.84	11.09 ± 5.25	14.88 ± 4.68	9.89 ± 5.66	
VFQ25+	73.88 ± 20.23	72.87 ± 20.89	66.74 ± 14.87	81.52 ± 15.82	0.033

Análisis Estadístico: ANOVA para valores paramétricos+ y Kruskal-Wallis para No paramétricos*.

Tabla 6.
Análisis multivariado de encuestas sobre calidad de vida.

Parámetro (P de comparación)		SS2	Dudoso	No SS
OSDI* (p=0.018)	SS1	0.758	0.035	0.043
	SS2		0.017	0.127
	Dudoso			0.001
DEQ5* (p=0.032)	SS1	0.500	0.015	0.127
	SS2		0.011	0.555
	Dudoso			0.003
VFQ25+ (p=0.033)	SS1	1.000	1.00	0.179
	SS2		1.000	0.043
	Dudoso			0.074

Análisis estadístico: Bonferroni para paramétricas+ y Mann-Whitney para no paramétricas*.

En la tabla 7 se muestra la correlación de Spearman entre todas las pruebas objetivas de ojo seco utilizadas, solamente el TRL y la sensibilidad no mostraron correlación estadísticamente significativa ($p=0.525$). Las tinciones oculares presentaron correlación positiva muy fuerte entre ellas.

Tabla 7.

Correlación de Spearman para algunas pruebas de evaluación objetivas de ojo seco de todos los casos incluidos.

		Osmolaridad lagrimal	Schirmer Sin Anestesia	TRL	Sensibilidad corneal	Schirmer Con Anestesia	OXFORD	NEICLEK
Schirmer Sin Anestesia	Rho	-0.312**						
	P	0.000						
TRL	Rho	-0.274**	0.276**					
	P	0.000	0.000					
Sensibilidad corneal	Rho	-0.035	0.164*	0.043				
	P	0.614	0.014	0.525				
Schirmer Con Anestesia	Rho	-0.234**	0.706**	0.337**	0.209**			
	P	0.001	0.000	0.000	0.002			
OXFORD	Rho	0.328**	-0.475**	-0.358**	-0.222**	-0.501**		
	P	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000		
NEICLEK	Rho	0.234**	-0.408**	-0.265**	-0.218**	-0.435**	0.812**	
	P	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	
SICCAOSS	Rho	0.401**	-0.0483**	-0.323**	-0.199**	-0.456**	0.846**	0.842**
	P	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000	0.000

En la tabla 8 se muestra la comparación de diferentes evaluaciones de ojo seco entre grupo de pacientes con MMP9 positiva y negativa, mostrando grados más severos de ojo seco en los pacientes con MMP9 positiva. A excepción de la osmolaridad, todas las evaluaciones mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 8.

Comparación de Medias (\pm Desviación estándar) de evaluaciones de ojo seco entre MMP 9 positivo y negativo.

	MMP9 positivo (n=53)	MMP9 negativo (n=169)	P=
SICCA OSS	8.92 \pm 3.36	5.44 \pm 3.23	0.0001
TBUT	4.21 \pm 1.98	5.98 \pm 3.00	0.045
OSDI	49.99 \pm 24.21	42.56 \pm 23.37	0.057
Osmolaridad	320.94 \pm 29.11	314.84 \pm 22.2	0.121
Schirmer	7.45 \pm 8.50	12.73 \pm 10.46	0.001

Análisis estadístico: T de Student.

En la tabla 9 se evalúa la correlación que existe entre los diferentes métodos objetivos de evaluación de ojo seco comparados con los métodos subjetivos. Se encontró que no existe una correlación estadísticamente significativa entre ellos.

Tabla 9.

Correlación de Spearman entre Pruebas de evaluación de ojo seco y encuestas.

		OsmL	Schirmer Sin Anestesia	TRL	Sensibilidad Corneal	Schirmer Con Anestesia	OXFORD	NEICLEK	SICCAOSS
OSDI	Rho	-0.058	-0.053	0.055	-0.056	-0.044	0.049	0.081	0.082
	p	0.408	0.433	0.416	0.406	0.521	0.472	0.231	0.224
DEQ5	Rho	-0.091	-0.035	0.091	-0.01	-0.1	-0.026	0.012	-0.014
	p	0.198	0.616	0.185	0.883	0.146	0.705	0.86	0.836
VFQ25	Rho	0.035	0.129	-0.006	0.006	0.133	-0.109	-0.093	-0.114
	p	0.616	0.058	0.926	0.927	0.052	0.109	0.171	0.094

La tabla 10 muestra la correlación que existe entre las encuestas que evalúan de forma subjetiva la severidad del ojo seco. Se encontró que existe una fuerte correlación estadísticamente significativa entre estas pruebas

Tabla 10.

Correlación de Spearman entre cuestionarios sobre síntomas oculares.

		DEQ-5	NEI-VFQ 25
OSDI	Rho	0.683**	-0.777**
	p	0.000	0.000
DEQ 5	Rho		-0.642**

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN

En este proyecto de tesis estudiamos exhaustivamente los parámetros de ojo seco en pacientes con enfermedad reumática, principalmente, SS1 y SS2. Encontramos que un alto porcentaje de casos presentó alteraciones importantes en múltiples parámetros de ojo seco, aunque con muchas variaciones entre grupos y entre los sujetos dentro de cada grupo. También encontramos que algunos parámetros se correlacionan entre ellos pero otros no. Esto habla sobre la variación en severidad y presentación de las enfermedades autoinmunes y su afectación ocular y muestra la importancia de realizar múltiples evaluaciones de ojo seco para poder detectar y cuantificar esta enfermedad en los pacientes.

Sobre antecedentes demográficos, se encontró que de manera significativa el grupo SS2 presentaba mayor antecedente de AR comparados con los demás grupos, los antecedentes LES y EA no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Esto muestra que en nuestra población AR es la principal causa de SS2. No existió ninguna diferencia significativa entre los grupos al evaluar los diferentes antecedentes oftalmológicos, procedimientos quirúrgicos oculares y uso de tratamiento lubricante entre ellos, la única diferencia fue la presencia de cirugía de pterigión en el grupo NoSS, probablemente porque en este grupo, el ojo seco tiene otra etiología diferente a la autoinmune.

La osmolaridad lagrimal es una prueba nueva y prometedora para el diagnóstico de ojo seco. Nosotros encontramos que la osmolaridad lagrimal presentó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos siendo mayor en SS1 y SS2.

Además, encontramos que, si existe diferencia en la osmolaridad entre los grupos analizados, sin embargo, en el análisis multivariable no hubo diferencias significativas entre los grupos. De manera similar, Eszter Szalai et al. encontraron que no existía correlación entre la osmolaridad y los parámetros de ojo seco en pacientes con ojo seco y SS, ojo seco sin SS y controles, concluyendo que la osmolaridad no es útil para identificar la etiología con ojo seco (16). Por el contrario P. Versura et al. encontraron que valores incrementados de osmolaridad lagrimal si se relacionaban con la severidad del ojo seco, establecieron los siguientes parámetros de severidad: $osm > 305$ mosm se consideraba ojo seco, $osm > 309$ mosm se considera ojo seco moderado, $osm > 318$ mosm es un ojo seco severo (17), lo cual concuerda con nuestros resultados, ya que de acuerdo a estos parámetros en nuestro estudio, podríamos catalogar a los pacientes de SS1 como ojo seco severo, a los grupos SS2 y NoSS como ojo seco moderado y Dudoso como leve.

La MMP9 positiva no fue estadísticamente significativa entre los grupos, pero SS1 y SS2 mostraron porcentaje más alto comparado con NoSS y Dudoso. Al analizar los demás parámetros de ojo seco en dos grupos MMP9 positivo contra MMP9 negativo, interesantemente encontramos que los primeros presentaron grados de ojo seco más severo siendo significativa esa diferencia en la tinción SICCA OSS, TRL, Schirmer y OSDI. De manera similar Sambursky et al. Encontraron mayores

niveles de MMP9 en pacientes con ojo seco que en controles (15) y Aragona P. Et al. niveles más altos de MMP9 en SS que controles (26).

EL motivo de La expresión más alta de MMP9 en SS puede deberse al daño autoinmune de la enfermedad a la superficie ocular. Medir la presencia de este biomarcador puede ser de utilidad para evaluar el grado de inflamación presente. Otro resultado de nuestro estudio que es importante resaltar es que el biomarcador osmolaridad lagrimal no se relacionó con el biomarcador de MMP9 y esta ausencia de concordancia merece estudio a futuro.

En nuestro estudio la sensibilidad corneal mostro no ser diferente entre los grupos y estuvo dentro de parámetros normales en todos ellos. De forma contraria_Versura et al., Barboza et al. y Sang Beohm Ham et al. Encontraron que la sensibilidad corneal se encontraba disminuida en pacientes con SS. (19, 20)

Las pruebas convencionalmente utilizadas: Schirmer con y sin anestesia y las tres tinciones corneales mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La importancia de esto es que, a diferencia de los biomarcadores, éstas pruebas convencionales son de bajo costo y fácil acceso, permitiendo evaluar la gravedad del ojo seco en pacientes con enfermedades reumáticas.

El TRL es un parámetro para evaluar ojo seco de tipo evaporativo. En el SS el problema se debe a una falta de producción acuosa pero el TRL también se encuentra disminuido. Al comparar los grupos no hubo diferencias estadísticamente

significativas entre ellos, cabe destacar que, todos presentaron TRL disminuido, demostrando aquí que los pacientes con SS pueden presentar ojo seco mixto con disminución de producción y alteración del componente evaporativo. Es importante realizar esta prueba en todos los pacientes para detectarlo e iniciar tratamiento cuando sea necesario.

Las tinciones de la superficie ocular: SICCA OSS, Oxford y NEI CLEK, también mostraron diferencias entre los grupos, así como una correlación muy fuerte entre ellas. El parámetro ocular que se utiliza en los criterios para el diagnóstico de SS es la tinción SICCA OSS, como ya mencionamos, esta tinción se correlaciona con las demás, pero a diferencia de ellas, tiene la desventaja de que es necesario utilizar verde de lissamina para la tinción conjuntival.

Las evaluaciones subjetivas: OSDI, DEQ5 y VFQ25, también mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, así como también una fuerte correlación entre ellas. Sin embargo, no mostraron correlación con las evaluaciones objetivas de ojo seco que fueron utilizadas en este estudio, hallazgo frecuentemente hallado en la práctica clínica de pacientes con ojo seco. Lo cual pone de manifiesto la importancia de escuchar los síntomas del paciente y evaluar los signos oculares.

La DGM es una enfermedad de los párpados que produce ojo seco evaporativo, por lo tanto, altera el TRL, que ya se mencionó. En nuestro estudio encontramos que los pacientes con SS mostraban datos de ojo seco en patrón mixto, es decir, alteraciones propias de la deficiencia de volumen y alteraciones propias de

componente evaporativo. Nosotros encontramos significativamente que el margen palpebral de los pacientes con SS1 y SS2 se encontraba más vascularizado, a diferencia de NoSS, la presencia de espuma fue más elevada en SS1; la calidad del Meibum no mostró diferencia entre los grupos, se encontró que la mayoría presentaba secreción granular; en cuanto a las características de la línea de Mark se observó que en los pacientes con SS1 y SS2 se encontraba más engrosada. Otros datos como hiperemia conjuntival y presencia de cicatrices corneales no fueron diferentes entre los grupos.

Una fortaleza de este estudio es el gran número de pacientes con SS que fueron evaluados, y la gran cantidad de pruebas, convencionales, nuevas, invasivas y no invasivas, objetivas y subjetivas para conocer las características de los pacientes en los diferentes grupos, medir cuánto daño presenta la superficie ocular y cuál es la percepción que presentan ellos hacia su padecimiento. Esto permite además evaluar nuevas estrategias para detección y tratamiento oportuno de ojo seco. Algunas de estas pruebas pueden ser utilizadas no solo para el diagnóstico sino para aplicarlas en la práctica médica diaria durante el seguimiento de los pacientes y medir de manera objetiva la mejoría o empeoramiento del ojo seco.

Como fruto de este proyecto se generan futuras propuestas de nuevos proyectos para el estudio del ojo seco en pacientes con enfermedades reumáticas; como el hacer un análisis proteómico del Biobanco lagrimal que se creó a partir de las tirillas de la prueba de Schirmer sin anestesia, y así poder evaluar los niveles de otros

marcadores inflamatorios, compararlos entre los grupos y correlacionarlos con las pruebas de ojo seco que ya fueron realizadas.

También una propuesta nueva es el análisis de los niveles de marcadores séricos, comparándolo con la gravedad del ojo seco de los pacientes, así como también estudiar si el estado sistémico de la enfermedad tiene alguna relación con el padecimiento de la superficie ocular y medir el efecto que presenta el tratamiento sistémico para su enfermedad reumática de base en el manejo de KCS.

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIÓN

El síndrome de ojo seco afecta de manera importante la calidad de vida de los pacientes con enfermedades reumáticas. Es importante la detección oportuna y tratamiento del ojo seco en los pacientes con este tipo de enfermedades autoinmunes. Cada una de las pruebas diagnósticas de ojo seco que se comparan en este estudio evalúan diferentes aspectos de este síndrome, algunas si se correlacionan entre ellas pero otras no, por lo que es muy importante llevar a cabo múltiples evaluaciones que permitan estudiar los diferentes aspectos del síndrome de ojo seco.

La osmolaridad lagrimal, Schirmer con y sin anestesia y tinciones corneales están más afectados en los pacientes con SS1 seguido por los pacientes con SS2 comparados con los casos dudosos y NoSS. La sensibilidad corneal resultó no ser diferente entre los grupos. La MMP9 a pesar de no ser significativamente diferente entre los grupos si mostró mayor porcentaje de resultados positivos en los grupos con SS1 y SS2 lo que muestra la mayor severidad de ojo seco. Las tinciones corneales son reproducibles entre ellas. Las pruebas objetivas no tuvieron correlación con las encuestas sobre calidad de vida y ojo seco, por lo cual es importante realizar ambas evaluaciones para conocer mejor la afectación de la enfermedad. La DGM fue muy prevalente a pesar de que el TBUT no fuera significativamente diferente entre los grupos y si mostró estar reducido en SS1 y SS2 causando así ojo seco de componente mixto.

CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

9.1 Carta de aprobación del Comité de ética en Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. KARIM MOHAMED NORIEGA

Investigador principal
Servicio de Oftalmología
Presente.-

Estimado Dr. Mohamed:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el siguiente documento relacionado con el proyecto de investigación titulado: **"Estudio del ojo seco en enfermedades reumáticas"**, registrado en esta Subdirección con la clave **OF14-007**.

- Consentimiento Informado, versión 3 de fecha 25 de junio del 2015.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,
"Alere Flammas Veritatis" SUB-DIRECCION DE INVESTIGACIÓN
Monterrey N.L., 10 de Julio de 2015



DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Comité de Ética en Investigación

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



Septiembre 15, 2014

9.2 Listado de procedimientos de estudio

Procedimiento / Visita	Día 0	Día 15
Referencia por el Servicio de Reumatología		
Firma de Consentimiento informado	X	
Historia Clínica	X	
Agudeza Visual sin Corrección	X	
Agudeza visual con Agujero estenopéico y corrección	X	
Cuestionario OSDI		X
Cuestionario NEI VFQ-25		X
Cuestionario DEQ-5		X
Osmolaridad Lagrimal		X
Schirmer I sin Anestesia		X
Medición MMP-9		X
Toma de muestra de lagrime para formar biobanco y posterior análisis proteómico lagrimal		X
Tiempo de Ruptura Lagrimal		X
Tinción corneal (Fluoresceína) medida con escala NEI CLECK	X	X
Tinción corneal (Fluoresceína) medida con escala Oxford	X	X
Tinción corneal y conjuntival (fluoresceína y verde de lisamina) medida con SICCA Staining Ocular Score (OSS)	X	X
Estesiometría corneal		X
Schirmer I con anestesia	X	X
Medición de Presión Intraocular	X	
Exploración de borde palpebral		X
Exploración de conjuntiva y córnea		X
Exploración Segmento Anterior y Posterior	X	
Inicio de Tratamiento Sistémico para enfermedad reumática		X
Valoración del control de la enfermedad por Reumatología		

9.3 Marco Teórico.

Evaluación del estado sistémico de la enfermedad reumática y su correlación con el ojo seco									
Autor	Journal	Métodos	Año	N	Resultados	Tiempo	Observaciones	Limitantes	Ventajas
Ramos-casals	Rheumatology	Medir ESSDAI en px con SS, se midió OJO SECO Y TEST OCULARES (no especificados)	2013	921	Relación significativa entre test oculares alterados y enfermedad sistémica	7 años	Se utilizó ESSDAI para valorar componente sistémico de SS primario y se compara con parámetros oculares	Casos retrospectivos los cuales no poseían estudios serológicos importantes para la escala, no específica métodos de evaluación	921 pacientes
Sule Yavuz	Rheumatol Int	Px Dx. SS Tx con HCQ por 2 años.. Susp. Tx por 3 meses. Medición basal y 12 sem.se midió: tinción corneal, TBUT, Schirmer, OSDI, NEI VFQ25	2011	32	Empeoramiento significativo al suspender Hidroxicloroquina en TBUT, tinción con verde de lissamina y con fluoresceína	52 m	Estudia parámetros objetivos y subjetivos Mide Ojo seco en tratamiento sistémico	Tiempo	Medición de parámetros objetivos y subjetivos, px con tx sistémico para la enfermedad.

Evaluación de ojo seco de componente acuoso, evaporativo o mixto en enfermedades autoinmunes.									
Autor	Journal	Métodos	Año	N=	Resultados	Tiempo	Observaciones	Limitantes	Ventajas
Edoardo villani	Investigative Ophthalmology & Visual Science	4 grupos: SS1, SS2, NoSSDE, Control Se midió OSDI, exp. Oftalmológica, TBUT, tinción corneal y conjuntival, Schirmer, e in vivo Confocal laser microscopy der g melbomio	2011	90	No diferencias entre SS1 y SS" pero si diferencia significativa entre estos 2 grupos y el grupo DGM y Control.	?	SS11 Y SS2 presentaban infiltrado inflamatorio, a diferencia del grupo DGM que presentaba mayor densidad periglandular, acinar, conductos estrechos		Compara 4 grupos . Compara uno de los componentes del ojo seco en enfermedad autoinmune

Correlación de Ojo seco y niveles de Marcadores Inflamatorios en Lágrima									
Autor	Journal	Métodos	Año	N=	Resultados	Tiempo	Observaciones	Limitantes	Ventajas
Acera	Ophthalmic Res		2008	95	IL1 e IL2 altas en conjuntivocalasia. Pro MMP9 alta en blefaritis, enfermedad ocular alérgica, ojo seco y conjuntivocalasia Comparado con controles	?	Compararon 5 grupos: en busca de marcadores inflamatorios. Se midieron IL 1, IL*, pro mmp9,	No se habla de tratamiento	Comparan contra controles 95 pacientes
Sang Yeop Lee	American Journal of Ophthalmology	SS vs noSS vs control Se midieron concentraciones en lágrima de :IL17,IL6,IL10, IL4, IL2, IFN, TNF A, TBUT, Schirmer, y l. con fluoresceína	2013	70 px 115 ojos	Todas las IL elevadas en SS excepto IL2				
Sambursky	JAMA ophthalmol	2 grupos: DE y Controles Se midió mmp9 con InflammaDry, OSDI, Schirmer, TBUT, tinción keratoconjuntival	2013	206	Sensibilidad 85% Especificidad 94% Valor predictivo negativo 73% Valor predictivo positivo 97%		Mide sens y esp. De mmp9 como marcador de inflamación ocular	Se evaluaron pacientes con ojo seco vs controles, no se subdividió en SS y NOSS	206 pacientes

Medición de osmolaridad lagrimal en pacientes con ojo seco y enfermedades reumatológicas									
Autor	Journal	Métodos	Año	N=	Resultados	Tiempo =	Observaciones	Limitantes	Ventajas
Eszter Szalai, et al	Cornea	3 grupos: SS DE, NoSS DE y controles Se midió osmolaridad con TearLab system, schirmer test, TBUT, exploración en lámpara de hendidura, tinción corneal. Y examinación de Glándulas de Meibomio	2012	122	NoSSDE: osm=296.77 SSDE: osm= 303.36 Control: osm=303.52 Schirmer, tinción corneal, TBUT Significativamente diferente en pacientes con ojo seco en comparación con el control. No diferencia en osmolaridad entre control y SS	transversal	Osmolaridad no útil para identificar pacientes con ojo seco. No correlación entre osmolaridad y parámetros de medición de ojo seco.	Transversal	Compara controles sanos vs ojo seco no autoinmune vs sjögren
P. Versura	Current Eye Research	2 grupos. DE vs control Se midió osm. Se midió OSDI, TBUT, Schirmer, V. Iisamina. Estesiometría corneal, citología conjuntival, aclaramiento lagrimal.	2010	130	Valores incrementados en OSM se relacionaban con severidad de DE.	transversal	Se definieron los siguientes parámetros: 305 mosm.- dx DE >30 mosm.- DE mod >318 mosm.- DE severo	transversal	Correlacionar niveles de osm con severidad de DE
Kemal Türkylmaz	Can J Ophthalmol	Medición de TOSM, TBUT, Schirmer, en px con AR clasificados de acuerdo a su gravedad En media, moderada y severa a través del DAS28	2013	64	Correlación positiva entre DAS28 y TOSM DAS28 tuvo correlación negativa con TBUT y Shimer	transversal	Se puede utilizar TOSM como parámetro para de la actividad de AR	transversal	

Correlación de Sensibilidad Corneal y ojo seco en pacientes con enfermedades reumatológicas									
Autor	Journal	Métodos	Año	N=	Resultados	Tiempo =	Observaciones	Limitantes	Ventajas
Versura P	Reumatismo	40 px SS1, 51 NoSS, 31 DE Se midió; cuestionarios acerca de síntomas, Schirmer, TBUT, estesiometría corneal, tinción de superficie corneal, citología conjuntival.	2004	122	test de síntomas subjetivos, producción lagrimal, sensibilidad corneal, tear turnover, e integridad de la superficie corneal son afectados en pacientes con SS1	?	Evalúa pacientes con SS primario y SS secundario	Criterios antiguos No especifica que otras enfermedades reumatológicas	Evalúa ss, ss2 y pacientes con ojo seco.
Barboza	Arg Bras Oftalmol		2008	42	Sensibilidad corneal significativamente menor en pacientes con SS que controles				
In Geun Kim et al	Cornea	Px: 106 con RA y 40 control Se midió: OSDI, TBUT, Schirmer, Estesiometría corneal, PCR, DAS28,	2012	106 RA 40 CON	Test de Schirmer y TBUT significativamente bajos en AR. OSDI significativamente Alto AR. Sensibilidad corneal baja significativa en AR. Pero no significativa en relación con ojo seco Sens. Corneal. Relación negativa significativa con FR.	9 mes	"Sensibilidad corneal disminuida no es un signo de inflamación"	Solo AR Transversal No evalúan manejo	100 pacientes Diferentes parámetros, Sensibilidad QoL
Sang Beohm Ham	Acta Ophthalmologica	Pacientes con ojo seco: screening para SS, dos grupos DE SS y DE NoSS. Se midió OSDI, TBUT, Schirmer, t. rosa bengala	2009	40	Px SS menor TBUT, menor Schirmer, mayor Rosa de bengala score, menor OSDI, sensibilidad corneal disminuida en SS		No correlación de parámetros subjetivos y objetivos debido a alteración en sensibilidad corneal.	Pocos participantes	Comparar parámetros objetivos y subjetivos.

Correlación de calidad de vida y ojo seco en pacientes con enfermedades reumatológicas									
Autor	Journal	Métodos	Año	N=	Resultados	Tiempo =	Observaciones	Limitantes	Ventajas
Susan Vitale	Health and Quality of Life Outcomes	Pacientes con SS Se midió Schirmer, TBUT, tinción corneal, OSDI y NEI VEFQ25.	2004	42	OSDI y DE correlación No significativa NEI VEQ y TBUT relación significativa borderline. En pacientes son SS	?	Criterios antiguos	Criterios antiguos	Sólo pacientes con SS
Beglev og	Cornea		2002	62	SS: mayor frecuencia e intensidad de síntomas seguido de KSC en comparación con controles	?	Se evaluó QoL a través de DEQ5. 30 px con SS 32 px con KCS	Transversal	Compara pacientes con SS, KCS, controles Utiliza cuestionario sobre QoL

9.4 Productividad Académica como resultado emanada de esta Tesis

Presentación oral en el Congreso Mundial de Oftalmología (WOC), Guadalajara, Jalisco., febrero 2016:

- 1. Clinical utility of the in-office biomarkers tear osmolarity and matrix metalloproteinase-9 in diagnosing and grading primary Sjögren's syndrome dry eye.**

Presentación de pósters en el Congreso Mundial de Superficie Ocular 2016 (TFOS) en Montpellier, Francia:

- 2. Correlation of meibomian gland dropout with dry eye evaluation in primary sjögren's syndrome.**
- 3. Comparison of keratograph 5m® tear meniscus height with dry eye evaluation in primary sjögren's syndrome**
- 4. Correlation of ocular symptoms questionnaires with dry eye evaluation in primary sjögren's syndrome.**

Proyectos Aceptados para el congreso de la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO); Baltimore, Mayo 2017:

- 5. Meibomian Gland Dysfunction in Primary Sjögren's syndrome.**
- 6. Dry eye severity and Quality of Life in Primary and Secondary Sjögren's Syndrome with standard tests and tear biomarkers.**
- 7. Different techniques to statistically analyze the relationship between different ocular staining scores and their correlation with dry eye in Sjögren's syndrome.**

CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5:75–92.
2. Zeev MS, Miller DD, Latkany R., Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies, *Clinical Ophthalmology* 2014;8 581–590
3. Evaluation of dry eye, *Survey Ophthalmology*, 2012 Jul-Aug; 57(49):293-316
4. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction, *Korean J Ophthalmol*. 2005 Dec;19(4):258-263
5. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(4):1994-2005
6. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, Foulks GN., The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(4):1930-7
7. Schaumburg CS, Siemasko KF, De Paiva CS, Wheeler LA, Niederkorn JY, Pflugfelder SC, Stern ME. Autoimmunity in the Pathogenesis and Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca, *Curr Allergy Asthma Rep* (2014) 14:403
8. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, Delassus JL, Falgarone G, Guillevin L, Le Guern V, Lhote F, Meyer O, Ramanoelina J, Sacré K, Uzunhan Y, Leroux JL, Mariette X, Mahr A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a

French Multiracial/Multiethnic Area, *Arthritis Care & Research* Vol. 66, No. 3, March 2014, pp 454 – 463

9. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Witcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort, *Arthritis Care & Research*, Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 475–487
10. Daniel Aletaha, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581
11. Kim IG, Lee JH, Kim SS. Reduced Corneal Sensitivity in Patients With Rheumatoid Arthritis, *Cornea* Volume 31, Number 12, December 2012
12. Kaufman HE. The Practical Detection of MMP-9 Diagnoses Ocular Surface Disease and May Help Prevent Its Complications, *Cornea* Volume 32, Number 2, February 2013
13. Ramos-Casals M, et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry), *Rheumatology* 2014;53:321_331
14. Yavuz S, Asfuroğlu E, Bicakcigil M, Toker E. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjögren's syndrome, *Rheumatol Int* (2011) 31:1045–1049
15. Sambursky R, Davitt WF 3rd, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, Dirks

- MS, McDonald M. Sensitivity and Specificity of a Point-of-Care Matrix Metalloproteinase 9 Immunoassay for Diagnosing Inflammation Related to Dry Eye, *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(1):24-28
16. Szalai E, Berta A, Szekanecz Z, Szûcs G, Módis L Jr. Evaluation of Tear Osmolarity in Non-Sjögren and Sjögren Syndrome Dry Eye Patients With the TearLab System, *Cornea* 2012;31:867–871
 17. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of Tear Osmolarity Compared to Previous Diagnostic Tests for Dry Eye Diseases, *Current Eye Research*, 35(7), 553–564, 2010
 18. Türkyilmaz K, Küçükali Türkyilmaz A, Kurt A, Kurt EE, Sevim MŞ, Oner V., Investigation of tear osmolarity in early rheumatoid arthritis: relation to disease activity, *Can J Ophthalmol.* 2013 Aug;48(4):235-9
 19. Barboza MN, Barboza GN, de Melo GM, Sato E, Dantas MC, Dantas PE, Felberg S. Correlation between signals and symptoms of dry eye in Sjögren's syndrome patients, *Arq Bras Oftalmol.* 2008 Jul-Aug;71(4):547-52.
 20. Han SB, Hyon JY, Wee WR, Lee JH, Lee YJ, Yun PY. Reduced corneal sensitivity in patients with primary Sjögren's syndrome, *Acta Ophthalmologica* 2010 e277-e278
 21. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye, *Health and Quality of Life Outcomes* 2004, 2:44
 22. Begley CG, Caffery B., Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea.* 2002 Oct;21(7):664-70.
 23. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, Pepose JS, Kosheleff V, Porreco A, Lemp MA. An objective approach to dry eye disease

severity, Invest Ophthalmol Vis Sci 2010, Dec;51(12) 6125-3

24. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol 2000;118:615-21
25. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. Performance and repeatability of the NEI-VFQ-25 in patients with dry eye. Cornea 2002;21:578-83
26. Aragona P¹, Aguenouz M², Rania L³, Postorino E³, Sommario MS³, Roszkowska AM³, De Pasquale MG², Pisani A⁴, Puzzolo D. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. Ophthalmology. 2015 Jan;122(1):62-71.

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Fernando Morales Wong

Candidato para el Grado de

Especialidad en Oftalmología

Tesis: Estudio de ojo seco en pacientes con enfermedades Reumáticas

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Sabinas, Coahuila el 10 de marzo de 1989, hijo de Fernando Julio Morales Villarreal y Laura Elizabeth Wong Menchaca.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León , grado obtenido Médico Cirujano Partero en 2012 obteniendo Mención Honorífica.

Experiencia Profesional: actualmente Residente de 3er grado de Oftalmología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.